

Hepatitisfrequenz in Abhängigkeit von der transfundierten Konservenzahl

Helmut Thoma

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Anästhesiologie der Universität München

Direktor: Prof. Dr. R. Beer

Hepatitisfrequenz in Abhängigkeit von
der transfundierten Konservenzahl

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Helmut Thoma
aus
Großmehring/Ingolstadt
München 1974

Frank Photo/Druck, München 2, Gabelsbergerstr. 15

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.R.Beer
Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.7.1974



Inhaltsverzeichnis

Hepatitisfrequenz in Abhängigkeit von der transfundierten Konservenzahl

- I. Bekannte Zusammenhänge von Hepatitis und Infektionsmodus
 1. Bekannte Zusammenhänge von Hepatitis und Blutübertragung
 2. Infektionsquellen außer Blutkonserven
 3. Ätiologie der epidemischen Hepatitis
 4. Ätiologie der Serumhepatitis
 5. Klinik der Serumhepatitis
 6. Möglichkeiten der Prophylaxe
 - 6.1 Übertragung durch Instrumente
 - 6.2 Übertragung durch Blut und Blutbestandteile
- II. Fragestellung der Studie und Beobachtungen anderer Studien
 1. Katamnestiche Studien
 2. Prospektive Studien
 3. Fragestellung
- III. Aufbau und Durchführung der Studie
 1. Methode
 2. Probleme der Durchführung
- IV. Ergebnisse der Studie
 1. Erfasste Patientenzahl und ihre statistische Verwendbarkeit
 2. Einflüsse für das Auftreten von Hepatitis

2.1 Hepatitis und Konservenzahl

2.2 Altersverteilung

2.3 Geschlecht

2.4 Grunderkrankung

2.5 Vorerkrankung

3. Nähere Betrachtung der Hepatitsfälle

3.1 Inkubationszeit

3.2 GPT Anstieg

3.3 Ikterus

3.4 Biopsie

V. Diskussion

VI. Zusammenfassung

VII. Literaturverzeichnis

I. Zusammenhänge von Hepatitis und Infektionsmodus

1. Bekannte Zusammenhänge von Hepatitis und Blutübertragung

Die Spätfolgen nach Bluttransfusionen liegen besonders in der Gefahr der Übertragung von Krankheiten auf den Empfänger. Früher stand die Übertragung der Lues im Vordergrund, heute ist es die Posttransfusionshepatitis, und zwar einmal wegen der Schwere der Erkrankung und andererseits wegen der Häufigkeit des Auftretens. (55)

Lühmann und Jehn (47) berichteten über das Auftreten eines Ikterus auf dem Boden einer Serumübertragung nach Pockenimpfung zum erstenmal im Jahre 1865. Erst wieder 1937 haben Findlay und McCallum auf dieses Gefahrenmoment hingewiesen. (20) Sie beobachteten, daß im Anschluß an Impfungen von Gelbfiebertvaccinen, die menschliches Serum enthielten, Hepatitis auftrat. Umfangreiche Beobachtungen über Ausbruch von Hepatitis nach Gelbfieberimpfungen wurden im amerikanischen Heer 1941/42 gemacht. (18) Erst als seit 1943 zur Herstellung der Gelbfiebertvaccine kein menschliches Serum mehr, sondern ein auf wässriger Grundlage hergestelltes verwendet wurde, traten diese Epidemien nicht mehr auf. (20)

Aufgrund solcher Beobachtungen, insbesondere in Amerika konnte die Serumhepatitis als eine selbständige Erkrankung erkannt werden. Als im Verlauf des zweiten Weltkriegs immer mehr Blut transfundiert wurde und im Anschluß daran häufig Hepatitiden auftraten, wurde die Abhängigkeit zwischen Bluttransfusion und Auftreten der Serumhepatitis immer deutlicher. So geht aus einer Angabe Bradleys hervor (1946), daß von 1316 verwundeten Soldaten, die eine Bluttransfusion erhalten hatten, 124 an einem Ikterus erkrankten, von denen anschließend 17 an dieser Gelbsucht starben. Von 6350 Verwundeten dagegen, denen kein Blut transfundiert worden war, erkrankten nur 6 an einem Ikterus und keiner von ihnen verstarb.

2. Infektionsquellen außer Blutkonserven

Bei der Übertragung von Hepatitis stellt die Bluttransfusion nur eine der zahlreichen Möglichkeiten dar.

Weitere Übertragungsmöglichkeiten bestehen

a) durch Impfungen von Virusvaccinen auf Serumbasis:

Findlay und Mitarbeiter z. B. beobachteten, daß nach Einführung der Gelbfieberimpfung im Zeitraum 1942/43 mehr als doppelt so viele Fälle von Hepatitis als im entsprechenden Zeitraum ein Jahr zuvor auftraten. (20)

b) durch Spritzen und ärztliche Instrumente:

da schon kleinste Mengen von Serum ausreichen, um die Hepatitis zu übertragen, kam früher dieser Infektionsweg durch die ungenügende Sterilisation von Nadeln, Spritzen und Operationsbestecken sehr häufig in Betracht. Beschrieben wurde diese Art der Hepatitisübertragung als Spritzenhepatitis. Entzündlicher Weise ist identisch die durch Injektion von Salvarsan und Insulin entstandene Hepatitis als Salvarsan- und Diabetikerhepatitis, (17) obwohl es sich ebenfalls um Spritzenhepatitis handelte. Die Begriffe Hippie- und Teenagerhepatitis bei Jugendlichen, die sich häufig unter unsterilen Bedingungen Rauschgift und andere Drogen injiziert hatten, sind ebenfalls identisch mit der Serumhepatitis. Nach neuesten Untersuchungen sind 40 bis 50% dieser Menschengruppe hepatitisverseucht. (17) Im allgemeinen kann man jedoch sagen, daß heute durch die Verwendung von Einmalnadeln, Einmalspritzen und durch den Einsatz modernster Sterilisationsgeräte (Autoklaven) dieser Infektionsweg sehr an Bedeutung verloren hat.

c) Es ist bedeutsam, daß Untersuchungen in jüngster Zeit einen hohen Anteil von nicht parenteralen Infektionen ermittelt haben, gerade bei der Serumhepatitis, für die man bisher die parentale Übertragung in den Vordergrund stellte. (1) Durch den rasch steigenden

Reiseverkehr mit Erschließung von Endemiegebieten hat sich eine ungewöhnlich günstige Möglichkeit für diesen Infektionsweg aufgetan. Besonders bei Reisen in den Vorderen Orient und in den Fernen Osten wurden in zunehmendem Maße Hepatitisinfektionen eingeschleppt.

3. Ätiologie der epidemischen Hepatitis

Die epidemische Hepatitis wird, wie derzeit angenommen wird, durch den Virustyp A hervorgerufen. Sie trat in der Geschichte jeweils in Kriegszeiten und bei Feldzügen in Form von größeren Epidemien in Erscheinung. Bis vor zwanzig Jahren wurde sie als "Ikterus Catarrhalis" bezeichnet. Die Virusätiologie wurde erst aufgrund eingehender epidemiologischer Beobachtungen ersichtlich. Übertragungsversuche an Freiwilligen bestätigten die Annahme. (50)

Nach Hässig (31) besteht bei der epidemischen Hepatitis ein offenes Infektionssystem. Denn die Übertragung erfolgt in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle peroral; sei es durch direkten engen Kontakt oder durch den Genuß von kontaminierten Lebensmitteln (Wasser, Milch und andere Lebensmittel). Parenterale Übertragungen sind jedoch auch möglich durch Bluttransfusionen, durch Instrumente (Spritzen, Schnepfer etc.) und durch Schmierinfektion (Schleim, Nasensekret, Stuhl, Urin etc.) Die Inkubationszeit ist sehr kurz. Sie beträgt 6 - 42 Tage. Die epidemische Hepatitis befällt vorwiegend jüngere Altersklassen. Im Spätsommer und Frühherbst zeigt sich ein ausgesprochenes Häufigkeitsmaximum. (59)

4. Ätiologie der Serumhepatitis

Die Übertragung von Mensch zu Mensch erfolgt wie man heute annimmt vorwiegend durch Eingriffe, bei denen die Haut oder die Schleimhäute durchdrungen werden (Transfusion von Blut oder Blutpräparaten, Gebrauch von kontaminierten Spritzen, Schnepfern, Impflanzetten; operative Eingriffe, zahnärztliche Behandlung, Tätowierungen). Weitere Infektionsmöglichkeiten

bestehen beim Kontakt von Speichel, Stuhl, Urin, Drainageflüssigkeit, Hautschuppen, Nasenschleim, Trachealsekret und Vaginalschleim. Charakteristisch für die Krankheit ist die ungewöhnlich lange Inkubationszeit von 40 - 200 Tagen. Alle Altersklassen sind in gleicher Weise befallen und geschlechtsspezifische Dispositionen liegen ebenfalls nicht vor. Die Letalität ist im Gegensatz zur epidemischen Hepatitis (0,2 - 0,5%) höher. Sie liegt bei etwa 1 - 10%. (59) Kommerell (44) faßt die Unterschiede der epidemischen und der Serumhepatitis zu folgendem Schema zusammen:
(Innere Med., Ein kurzgefaßtes Lehrbuch)

Tabelle 1

	Epid.Hep.	Serumhepatitis
Inkubationszeit	6 - 42 Tage	60 - 100 Tage
jahreszeitliche Häufung	Herbst u. Winter	unabhängig
Bevorz. Erkr. alter	Kinder und Jugendliche	keine Altersabhängk.
Infektionsweg	oral, parenteral	parenteral
Virusausscheidg. im Stuhl	akute Phase	nicht bewiesen
Virämie	während Inkubation und akuter Phase	während Ink. und akuter Phase
Immunität		
homologe	vorhanden	fraglich
heterologe	nicht vorhanden	nicht vorhanden
Dauer des Virus-trägerstadiums im Blut	unbekannt	wahrscheinlich bis zu 5 Jahren

Trotz der Erfolge der Virologie der letzten Jahrzehnte, die uns die Isolierung und Charakterisierung der Erreger der meisten Viruserkrankungen gebracht haben, sind Versuche, den Erreger der Hepatitis zu isolieren, erfolglos geblieben.

Wiederholt erschienen Berichte in der Literatur über die Isolierung des Erregers der Serumhepatitis. Doch in jedem Falle wurde das isolierte Agens als ein bereits bekanntes Virus identifiziert. (42,69)

Die Versuche, das Virus der Serumhepatitis zu isolieren, gliedern sich in 3 Gruppen:

- 1) Versuche, die Viren in vitro, d. h. in der Zell- oder Organkultut zu isolieren und zu charakterisieren.
- 2) Die Erkrankung auf ein Tier zu übertragen, um zumindest im Tiermodell mehr über den Krankheitserreger kennenzulernen.
- 3) Den Krankheitserreger mit immunologischen Techniken darzustellen.

Mit dieser Untersuchungstechnik konnte Deinhardt die Eigenschaften der Hepatitisviren wie folgt definieren:

Tabelle 2

	I H	SH
Filtrierbarkeit		
Seitz-Ek-Filter	passiert	passiert
Membranfilter 52 m	Filter nu (=nicht untersucht)	passiert Filter
Temperatur Resistenz		
50 C 30 min.	überlebt	überlebt
56 C 30 min.	überlebt	überlebt
60 C 1-4Std.	nu	überlebt
98 C 1 min.	inaktiviert	inaktiviert
autoklav 15 psi 30 min.	inaktiviert	inaktiviert
Trockenhitze		
- 10 C 11/2Jhr	überlebt	überlebt
Ätherresistenz		
(10-20%, 24Std., 4 C)	überlebt mit teilw. Inakt.	überlebt
Beta-Propiolactone		
40 l	nu	inaktiviert

5. Klinik der Serumhepatitis

Aufgrund der Ungewißheit über die Ätiologie definiert Eisenburg (15) die Virushepatitis wie folgt: sie stellt ein definiertes histologisches Substrat dar, das mit einem klinischen Syndrom einhergeht. Es ist charakterisiert durch eine unterschiedliche Schädigung der Leberzelle und der Stoffwechselvorgänge, die dadurch mehr oder minder beeinträchtigt sind. Der Krankheitsverlauf ist phasisch. Er beginnt mit den Zeichen einer allgemeinen Infektion. Darauf folgen die Symptome einer Lebererkrankung.

Nach der Symptomatologie der Serumhepatitis unterscheidet man heute zwischen der ikterischen und der anikterischen Form.

Ikterische Verlaufsform: Das Prodromalstadium hält in der Regel 1 - 2 Wochen an. Hierbei charakteristisch ist die früh einsetzende Inappetenz, oft verbunden mit Widerwillen gegen bestimmte Speisen und gegen sonst bevorzugte Alkoholarten; Übelkeit und Schwindel stellen sich ein, meist begleitet von Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen. Häufig besteht neben rheumatischen Beschwerden und Magen-Darmsymptomen (Diarrhoe, Vomitus) mäßige Temperaturerhöhung, die mit dem Auftreten des Ikterus abfällt. (59)

In der Phase des nun einsetzenden ikterischen Stadiums wird der Urin dunkelbraun, der Stuhl entfärbt sich. Der Ikterus nimmt innerhalb der ersten 2 Wochen an Intensität zu, das Bilirubin steigt auf 5 - 20 mg% oder höher an, die Milz ist in ca. 20% der Fälle tastbar. In der Cervicalregion können die Lymphknoten anschwellen. Mit dem Abklingen des Ikterus werden Urin- und Stuhlfarbe normal. Diese ikterische Phase dauert im allgemeinen 2 - 6 Wochen. Das bedeutet, daß mit dem Abklingen der ikterischen Phase die Krankheit noch nicht überstanden ist. (59)

Tabelle 3
(nach Pichlmayr 53)

Wichtigste Symptome und Untersuchungsbefunde der Serumhepatitis:

	Ikterische Form	Anikterische F.
Prodromalstadium	<u>subjektiv</u> Müdigkeit, grippale Beschwerden, rheumatoide Beschw., Magen, Darmbeschw. <u>objektiv</u> beginnende Erhöhung bes. der Transaminasen SGPT und SGOT, Leber- vergrößerung	<u>subjektiv</u> === === <u>objektiv</u> ===
manifeste Erkrankung	<u>subjektiv</u> Abgeschlagenheit, Sensorium bei schweren Formen getrübt <u>objektiv</u> Blut: Erhöhung der Trans- aminasen (550 Einh.) GPT (600 iE) Bilirubin 25 mg Cholesterin 180 mg% alkalische Phosphatase 18 BE Elektrophorese (Globuline) 18% Serumeisen 180 mg% Urin Bilirubin ++ Urobilin-, Urobilinogen- Galaktoseausscheidung 5,2g Lebervergrößerung	<u>Subjektiv</u> Müdigkeit, Magen- Darmbeschw. <u>objektiv</u> === bis 2 mg
Spätfolgen	Ausheilung chron.Hep. Zirrhose	protrahierte Verlaufsform ===

Postikt erisches Stadium: Auch im post-ikterischen Stadium wird häufig noch über Unverträglichkeit von fetten Speisen geklagt. Symptome des irritablen Kolons (Mutilitätsstörungen, Obstipation, funktionale Durchfälle, kram pfartige Schmerzen im Kolonbereich) und unbestimmte dyspeptische Beschwerden sind häufig und werden in 60% der Fälle länger als ein Jahr nach abgeheilter Hepatitis beobachtet. (59)

Anikterische Hepatitis: Der Häufigkeit der anikterischen Form der Serumhepatitis wurde erst in den letzten Jahren mehr Aufmerksamkeit entgegengebracht. (53) Sie verläuft aus bisher noch ungeklärten Gründen ohne eine Bilirubinerhöhung im Serum, sonst aber wie die ikterische Form. Die histologischen Befunde beider Formen können einander sehr ähnlich sein, obwohl die anikterische Form im allgemeinen leichter verläuft. Die Diagnose ist normalerweise nur mit Hilfe von Laboruntersuchen (Transaminasen) und der Leberbiopsie zu stellen. Nichterkennen der Krankheit bedeutet ein Risiko für die Umgebung, da auch diese Form der Hepatitis sehr infektiös ist. Bei fehlender Therapie ist die Gefahr eines Übergangs in das chronische Stadium größer. (46,53)

6. Möglichkeiten der Prophylaxe

Abschließend gilt es, kurz auf die Möglichkeiten einzugehen, die die Serumhepatitis verhindern oder zumindest einschränken können. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der Prophylaxe zumal bis heute keine kausale Therapie entwickelt werden konnte. Die einzelnen Maßnahmen müssen sowohl Spender als auch Empfänger betreffen. (66)

6.1 Übertragung durch Instrumente.

Eine erfolgreiche Verhütung der Übertragung von Serumhepatitis durch infizierte Instrumente (z.B. Injektionsnadeln, Spritzen, Pipetten zur Blutentnahme) ist durchaus möglich. Es müssen alle Instrumente, die mit Blut und dessen Bestandteilen in Berührung kommen, sorgfältig gereinigt werden. Das Verfahren der Wahl ist die Behandlung mit gespanntem Dampf und unter Überdruck im Autoklaven. Aus-

reichend ist eine halbstündige Einwirkung von Dampf von 120 C (1 atm Überdruck). Das Sterilisationsgut muß so locker gepackt sein, daß der Dampf gut eindringen kann. Glasspritzen und Hohladeln können durch Einwirken trockener Hitze (zwei Stunden bis 160 - 180 C) sterilisiert werden. Einlegen von Spritzen in Alkohol genügt nicht zum Sterilisieren, da höchstens die vegetativen Formen der Krankheitserreger, aber nicht die Sporen abgetötet werden. (52)

Die Sterilisation mit Äthylenoxid findet in Deutschland immer größere Anwendungsgebiete. Vorteile liegen in der Keimfreimachung auch thermolabiler Stoffe (Kunststoffe usw.) Da das Gas leicht brennbar ist, wird es mit 90 Teilen Kohlensäure gemischt (Cartox oder Sterivit). (52)

In jüngster Zeit konnte durch den Einsatz von Einmalgeräten (Spritzen, Kanülen usw.) das Risiko einer Hepatitisinfektion erheblich gesenkt werden.

6.2 Übertragung und Blutbestandteile.

Die Serumhepatitis nach Bluttransfusionen läßt sich zwar nicht völlig vermeiden, aber durch geeignete Maßnahmen einschränken. Da es bis heute nicht gelungen ist, den Krankheitserreger eindeutig zu identifizieren, gilt es, möglichst alle weiteren Hepatitisträger zu erfassen und von weiteren Blutspenden auszuschließen. Da es jedoch keinen Test gibt, der mit 100%iger Sicherheit Hepatitisträger unter den Spendern erkennen läßt, ist die Anamnese ein sehr wichtiges Auswahlkriterium. Mit Recht erfordern daher die Transfusionsrichtlinien (vom Bundesgesundheitsamt) (8) den Ausschluß all der Personen von der Blutspende, die jemals eine Hepatitis durchgemacht haben. Im Durchschnitt wurden dadurch 8% der Spendewilligen ausgesondert. (66) Dies ist nicht soviel, daß dadurch eine empfindliche Reduktion der Spender entsteht.

Seit langem bemüht man sich, durch Laboruntersuchungen von Blutspendern Hinweise auf das Vorliegen einer Lebererkrankung

kung zu gewinnen. Es ist dabei jedoch zu berücksichtigen, daß die meisten Lebertests unspezifisch sind und nur bedingt Rückschlüsse auf den Zustand der Leber zulassen. Auch ist durch den Nachweis einer Lebererkrankung noch nicht bewiesen, daß es sich um eine Hepatitis handelt. So ist inzwischen die routinemäßige GPT Bestimmung bei Spendern und die Ausschaltung aller Personen mit erhöhtem GPT Wert allgemein üblich geworden. Die Frage, ob Spender mit Transaminasenerhöhung eher eine Serumhepatitis übertragen als solche mit Normalwerten wird noch uneinheitlich beantwortet. (6,12,23,27,30,34,53,60)

Ein wesentlicher Fortschritt in der Erfassung möglicher Hepatitissträger stellt die Bestimmung von Australia Antigen dar. Interessant ist in diesem Zusammenhang eine Mitteilung von Arndt und Mitarbeitern (4) aus Göttingen, daß nach Ausschluß von Blutspendern mit erhöhten Transaminasen die Häufigkeit der Serumhepatitis nach Einzeltransfusion von 10,6% auf 5% und nach zusätzlichem Ausschluß von Spendern mit positivem Au/Sh Antigenbefund weiter auf 2% zurückgegangen ist. Aufgrund dieser in der Literatur beschriebenen Erfolge wird man nicht umhin können, die Au/Sh Bestimmung als obligate Untersuchung bei Blutspendern einzuführen. Im allgemeinen wird diese Untersuchung heute in allen Blutbanken durchgeführt. (14,16,17,21,40,46,56,58,61,62)

Eine weitere Möglichkeit zur Vorbeugung der Serumhepatitis bietet die passive Immunisierung der Blutempfänger mit Gammaglobulin. Aus neueren Arbeiten geht hervor (11,29,32,35,41,51,59), daß es mit der Gammaglobulinprophylaxe gelingt, die Infektion zwar nicht zu verhindern, aber die Zahl der Hepatiden zu senken, außerdem die Schwere des Verlaufs zu mildern und die Zahl der anikterischen Fälle deutlich zu vermindern. Leider reicht zur Zeit die Lieferkapazität von Gammaglobulin nicht aus, um eine generelle

Gammaglobulinprophylaxe bei allen Blutempfängern durchzuführen.

Eine in diesem Zusammenhang interessante Mitteilung machte Huggins 1966. Er berichtete, daß nach der Verabreichung von 2229 Einheiten Gefrierblut kein einziger Fall von Hepatitis aufgetreten sei. (37)

Zu ähnlich guten Ergebnissen mit Gefrierblut (frozen red blood cells) kam Tullis/Boston in einer Studie aus dem Jahr 1970. (70)

Die wichtigste Maßnahme zur Vermeidung der Serumhepatitis bleibt jedoch nach wie vor die Einschränkung der Bluttransfusionen auf vitale Indikationen. (26)

Die Transfusion von Blut bzw. Erythrozyten ist nur indiziert, wenn die Sauerstoffkapazität des zirkulierenden Blutvolumens eine Grenze erreicht, die eine ausreichende Sauerstoffversorgung der Organe gefährdet. Im allgemeinen liegt diese Grenze bei 10 g% Hämoglobin oder 30% Hämatokrit. Da außerdem Atmung und Kreislauf kompensationsfähig sein müssen, sind diese Werte dem Alter und Zustand des Patienten entsprechen nach oben und unten flexibel. Volumenmangel oder reduzierter Allgemeinzustand allein sind keine Indikation zur Transfusion. (73)

II Fragestellung der Studie und Beobachtungen anderer Studien

Beobachtungen in der Literatur

Die Serumhepatitis zählt zu den folgenschwersten Erkrankungen des Erwachsenenalters. In den USA z.B. wurden jährlich bei etwa 2 Millionen Blutempfängern 30 000 akute Hepatitisfälle beobachtet; die Mortalität betrug ca. 10%. (2,6) Bei der Frage der Häufigkeit gehen die Meinungen in der neueren Literatur weit auseinander. Das ergibt sich aus der Unsicherheit katamnestischer Untersuchungen wie möglicherweise auch aus der örtlich unterschiedlichen Hepatitisverseuchung der Bervölkerung und damit der Blutspender. Bei einer katamnestischen Erhebung ist die Art der Befragung ausschlaggebend. In der Regel werden durch diese Art der Untersuchung weniger Fälle erfaßt als durch Nachuntersuchungen. Weiterhin bleibt bei einer katamnestischen Studie die anikterische Hepatitis unerkannt.

1. Katamnestische Studien

Aus einer Zusammenstellung von katamnestischen Untersuchungen ergeben sich Zahlen bis zu 3,3 Hepatitisfälle auf 100 transfundierte Patienten (Tab.4). So berichtet Pichlmayr (53) von 1,4% ikterischen Hepatitisfällen im Jahr 1970 wobei die Zahl der Transfusionen pro Empfänger mit 4,5 (Mittel) angegeben wird.

Creutzfeldt (13) ermittelte bei einer in Göttingen durchgeführten katamnestischen Erhebung eine Häufigkeit der ikterischen Transfusionshepatitis von 3,3 auf 100 Blutempfänger, wobei 553 Patienten untersucht wurden.

Tabelle 4

Untersuchung: Virushepatitis nach Bluttransfusionen

a) katamnestiche Studien über die Häufigkeit der ikterischen Transfusionshepatitis

Autor	Anzahl der Empfänger	Prozentzahl der PtH	Jahr
1 Madson (49)	554	1,1	1954
2 Mc Graw, Strumita Burns (25)	936	1,3	1954
3 Hässig und Rütte (30)	189	1,0	1953
4 Spurling und Shore (67)	891	0,0	1946
5 Prochazka (54)	2312	0,69	1957
6 Lehane (48)	279	0,8	1949
7 Lah (46)	250	0,0	1955
8 Reissigl (55)	16000	0,0	1956
9 Krebs und Scharen- berg (45)	403	1,5	1959
10 Behrends und Stein- hardt (5)		0,47	1960
11 Creutzfeldt (13)	553	3,3	1966
12 Pichlmayr (53)		1,4	1970

In einer sich über 10 Jahre erstreckenden Studie ergaben sich bei Allen und Sayman (2) bei 2 547 transfundierten Patienten in 77 Fällen eine Hepatitis, d. h. eine ikterische Erkrankungsrate von 3%. Die Patienten erhielten durchschnittlich 3,4 Blutkonserven. Bemerkenswert ist die in dieser Studie durchgeführte Untersuchung des Verhältnisses von Hepatitisrate und der Anzahl der transfundierten Konserven.

Konservenzahl	Zahl der transfundierten Patienten	Hep. fälle	Hep. frequenz %
1	880	12	1,4
2	572	15	2,7
3	218	7	3,2
4	323	8	2,5
5	135	9	6,7
6	96	8	8,3
7	64	3	} 5,4
8	55	1	
9	38	4	} 5,8
	92	4	
10 - 14	33	3	} 7,8
15 - 20	26	2	
21 - 29	15	1	} 7,8
30 oder mehr			
	1 547	77	

Dabei zeigt sich eine lineare Zunahme der Hepatitis-frequenz in Abhängigkeit von der Zahl der transfundierten Konserven bis maximal 5 Konserven; danach scheint die Hepatitisfrequenz konstant zurückzugehen. Aufgrund des hohen Prozentsatzes anikterischer Verlaufsformen bei der Serumhepatitis können zuverlässige Aussagen über die Häufigkeit der Transfusionshepatitis nur erhoben werden, wenn diese nicht aufgrund von katamnestischen Erhebungen, sondern durch regelmäßige Nachuntersuchungen (SGPT) der Empfänger während der Inkubationszeit in Form einer prospektiven Studie erhoben werden.

2. Prospektive Studien

Die erste Studie, die sich diese Überlegungen zu eigen gemacht hat, kommt aus Japan (Tab. 5). Dort haben Shimizu und Kitamoto (65) 175 stationär behandelte Patienten im Alter zwischen 17 und 45 Jahren nachuntersucht. Sie bestimmten 2 mal wöchentlich mindestens 90 Tage lang nach der letzten Bluttransfusion den Serumspiegel der Glutamat-Pyruvat-Transaminase und der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase. Die Diagnose einer Virushepatitis war bei einem Anstieg der GPT über 90 I. E. gegeben. Bei 10 weiteren Patienten konnte die Diagnose durch eine Leberbiopsie erhärtet werden. Bei der Beurteilung dieser Zahlen ist zu beachten, daß in Japan eine Blutkonserve 200 ml Blut enthält im Gegensatz zu Deutschland, wo sie 400 bis 460 ml Blut enthält. Von den 175 Patienten erkrankten 113 an Hepatitis (64,5%). Das Verhältnis von ikterischen zu anikterischen Fällen ist 1 zu 10.

Tabelle 5

b) Prospektive Studie über die Häufigkeit der akuten und chronischen Transfusionshepatitis

Jahr	Autor	Ort	Screening Test, Enzyme	Abst. der Kontrollen	Bez. einh.	Zahl d. Kons. unters. pro Pat.	Transf. hep. in % ikt. anikt.
1963	Shimizu und Kitamoto	Japan (63)	GOT GPT Farbtest	2 Wochen 3 Mon. lg.	200	175	6,2 64,5 70
1964	Hampers	Philadel. (33)	GOT GPT ICD	2 Wochen 6 Mon.	?	56	2,1 - 17,0 17
1965	Mirick	Baltimore (51)	GOT alk. Phosphat. Farbtest	prae trans 4 Wochen 6 Mon	?	1590	4,6 3,7 6,3 10
1966	Creutzfeldt	Göttigen (13)	GPT UV Test	2 Wochen 3 Mon.	460	209	? 3,8 10,0 13,8
1970	Schricker Ryba	Nürnberg (64)	GPT GOT UV Test	prae op post op 4 Wochen 6 Mon.	460	406	4,1 4,18 2,46 6,6
1971	Wahls et al.	Mainz (72)	GPT GOT GLDH UV T 3W/6Mon.	prae op post op	460	48	3,5 - 2,2 2,2
1972	eigene Stu- dien	München	GPT UV Test	prae op post op 3W/6 Mon.	400	232	4,7 8,6 1,3 10,8

Die Ergebnisse aus Japan (65) - die anikterische Hepatitis ist wesentlich häufiger als die ikterische - wurden durch ähnliche Untersuchungen in Philadelphia von Humbers (33), in Baltimore von Mirick (51) und in Deutschland von Creutzfeld (13) bestätigt. So fand Humbers bei 56 Patienten, die Bluttransfusionen erhalten hatten, 10 anikterische Hepatitisfälle, aber keinen einzigen ikterischen, 6 der Hepatitisfälle wurden zusätzlich durch eine Leberbiopsie histologisch gesichert. Creutzfeldt ermittelte bei 209, 6 Monate lang prospektiv untersuchten Patienten allein 8 Fälle von ikterischer Hepatitis (3,8%). Außerdem wurden 21 Fälle von anikterischer Hepatitis beobachtet, so daß das Hepatitisrisiko insgesamt 14% betrug.

Bei 50% der anikterischen Fälle konnte die Diagnose durch Leberbiopsie erhärtet werden. Bei 10 nicht transfundierten Patienten als Kontrollgruppe trat 6 Monate nach dem Klinikaufenthalt kein Ikterus auf und nur einmal eine geringfügige GPT Erhöhung.

Im Gegensatz zu den oben erwähnten Beobachtungen zeigt sich in einer Studie von Schrickner und Ryba (67) in Erlangen, daß hier die ikterische Transfusionshepatitis mit 61% häufiger vertreten ist als die anikterische mit 39%.

3. Fragestellung

Veranlaßt durch die unterschiedlichen Ergebnisse innerhalb der oben erwähnten Studien versuchten wir, die Zahl der Posttransfusionshepatitiden an der Chirurgischen Universitätsklinik München an einem großen Patientenkollektiv zu ermitteln. Zusätzlich sollte der Einfluß der Konservenzahl auf die Hepatishäufigkeit untersucht werden.

III. Aufbau und Durchführung der Studie

1. Methode

Für die vollständige Erfassung aller ikterischen und an-ikterischen Transfusionshepatitisfälle wurden 434 Empfänger von Vollblutkonserven und gewaschenen Erythrozyten im Anschluß an die letzte Bluttransfusion für die Dauer von 6 Monaten überwacht. Die Patienten waren im Zeitraum vom März 71 bis Herbst 72 stationär in der allgemeinen Chirurgie, der Gefäßchirurgie oder der Urologie behandelt worden. In die Studie wurden nur Patienten aufgenommen, die sich freiwillig der Kontrolle unterziehen wollten, und deren Transaminasen vor der ersten Transfusion im Normbereich lagen. Aufgrund der Tatsache, daß der Anstieg der Serumtransaminasen ein frühzeitiges und zuverlässiges Zeichen einer beginnenden Hepatitis ist (alle anderen blutchemischen Befunde stehen den Transaminasen in ihrer diagnostischen Wertigkeit weit nach) haben wir die regelmäßige Bestimmung der SGPT als Suchmethode für die Hepatitis verwendet. Wir bestimmten daher bei den transfundierten Patienten im Abstand von 3 - 4 Wochen nach den letzten Bluttransfusion die Transaminasen. Bei Werten über 18 mU/ml wurden die Patienten zur weiteren Abklärung in die medizinische Klinik überwiesen, wo die Diagnose meist histologisch gesichert werden könnte.

Das Venenblut der Patienten wurde bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert und bis zur Aufarbeitung 1 bis 2 Stunden im Kühlschrank bei 4 °C aufbewahrt. Die Messung der Aktivität des Enzyms SGPT wurde mit dem Photometer im UV Test bei 25 °C und 334 nm Wellenlänge bestimmt. Als Reagenzien wurden GPT Testkombinationen für UV Messung von der Firma Boehringer, Mannheim verwendet.

Die transfundierten Blutkonserven stammten zu 80% aus 2 Münchner Blutbanken (Blutbank Dr. Rasch und städt. Blutbank). Das restliche Blut kam aus Blutbanken der näheren Umgebung von München (Regensburg, Augsburg). Eine Blutkonserve enthielt 100 ml/ACD Stabilisator.

Die Konserven stammten von Spendern, deren Transaminasen unter 18 mU/ml lagen (UV Test). Die Australia Antigen Bestimmung wurde bei ca. 75% aller Konserven durchgeführt, da zum Zeitpunkt unserer Untersuchung nur eine Münchner Blutbank diese Bestimmung durchführte. Blutspender mit Hepatitis in der Anamnese wurden bei allen Blutbanken obligatorisch von einer weiteren Blutspende ausgeschlossen.

Die gewaschenen Erythrozyten wurden durch dreimaliges Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt. Dabei wurden die Thrombozyten und Leukozyten weitgehend entfernt. Mit Hilfe eines Lochkartengerechten Prüfbogens wurde die Daten von 450 Patienten aufgenommen. Dabei wurde auf die Erfassung aller möglichen Einflüsse Wertgelegt, die mit dem Auftreten einer Hepatitis in Zusammenhang stehen könnten.

2. Probleme der Durchführung

Ursprünglich versuchten wir, Patienten für unsere Verlaufskontrolle mit dem Argument zu gewinnen, daß diese Untersuchungen zur medizinischen Forschung nötig seien. Leider waren nur wenige Patienten dem Argument zugänglich. Erst als wir die Patienten auf ihren persönlichen Vorteil hinwiesen, fanden sich genügend Patienten für die Untersuchung bereit.

Es muß auch gesagt werden, daß diese Kontrollen von den meisten Patientengroße persönliche Opfer erforderten. Erstens waren viele Patienten nach einem langen Klinikaufenthalt nicht gewillt, Venenpunktionen über sich ergehen zu lassen und zweitens hatten viele Patienten ihren Wohn-

ort weit entfernt von unserer Klinik. Sie mußten deshalb zum Teil erhebliche Entfernungen für die Kontrollen zurücklegen, die mit Zeitverlust und finanziellen Kosten verbunden waren. Manche Patienten erschienen nach drei oder vier Kontrollen nicht mehr, da für sie die finanziellen Belastungen der Anreise zu groß waren und andererseits unser Institut diese Kosten nicht übernehmen konnte.

PRÜFBogen FÜR SERUMHEPATITIS NACH BLUTTRANSFUSIONEN

Name des Patienten: _____, Vorname: _____, Station: _____

Wohnort, Straße, Hausnr.: _____

Karte: Pat.-Nr.: _____ Geburtsdatum: _____ Geschlecht: _____ Aufnahme- datum: _____ Entlassungsdatum: _____

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	♀ = 1 ♂ = 2	13	14	15	16	17	18	19	20
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----------------	----	----	----	----	----	----	----	----

GNÖSE: _____ (Schlüssel s.u.) SCHLÜSSELZAHl: 21 CORTISON-Therapie: ja = 1 nein = 2

Schlüssel: 1 = Leberparenchym 4 = Ca ohne bekannte Metastasen 7 = Verdauungstrakt
2 = Galle, Pankreas 5 = Ca mit bekannten Metastasen 8 = Kopf, Thorax, Extremitäten, Haut, Gefäße
3 = Infektionskrankheiten 6 = Blutssystem, Milz 9 = sonstiges

NAMENSE: (Schlüssel: 1 = ja, 2 = nein, 3 = fraglich. Schlüsselziffern in entsprechenden Felder eintragen!)

Hepatitis	23	4) Alkoholbelastung	26	6) Kontakt mit Hepatitis-Patienten in den letzten 3 Monaten	28
Chirrhose	24	5) Transfusionen von Vollblut, Plasma u.ä. nicht hepatitisfreien Blutbestandteilen in den letzten 6 Monaten	27	7) Injektionen, Operationen, Schnepfer, Zahnarzt, in den letzten 6 Monaten	29
sonstige Leberkrankheiten	25	8) Genuß von Schellfisch, Muscheln in den letzten 3 Monaten	30		

Wichtige Angaben:

IKATION zu den Bluttransfusionen: 31:
Volumenmangel 1
Blutungsübel 2
zu niedriges Hb 3

te Transfusion: Art: (Schlüssel siehe rechts; also z.B. Vollblut = 1)

33	34	35	36
----	----	----	----

zte Transfusion: Art:

38	39	40	41
----	----	----	----

KONSERVEN:

Art:	Anzahl:
1) Vollblut oder Ery-Konzentrat	42 43
2) Nicht hepatitisfreies Plasma und seine Fraktionen (Fibrinogen, Gerinnungsakt, Plasma, Cohn-Fraktion, usw.)	44 45
3) Thrombozythen-Konzentrate aus insgesamt folgender Anzahl Konserven	46 47
4) Gewaschene Ery oder gc-waschene Ery-Konzentrate	48 49
5) Hepatitisfreie Plasmaprodukte (Biseko, Humanserum, Humanaibin, Humanalbumin usw.)	50 51
6) Gabe von Gamma-Globulin	52 53

IV Ergebnisse der Studie

1. Erfasste Patientenzahl und ihre statistische Verwendbarkeit

Von den 434 Patienten, die sich präoperativ für die Verlaufskontrollen zur Verfügung gestellt hatten, verstarben 30 im Beobachtungszeitraum, ohne an Hepatitis erkrankt zu sein. Der Versuch, eine Kontrollgruppe einzuführen, die überhaupt kein Blut erhalten hat, mußte aufgegeben werden, da wir insgesamt nur 6 Patienten ohne Bluttransfusion gewinnen konnten. Es war nicht möglich, mehr Patienten ohne Transfusion und damit ohne überzeugenden Grund freiwillig zu weiteren Transaminasenkontrollen nach dem Klinikaufenthalt zu bewegen. Aufgrund der geringen Fallzahl der Kontrollgruppe müssen wir diese 6 Patienten in unserer Bewertung außer Acht lassen. 172 Patienten entzogen sich unserer Kontrolle, entweder wegen zu großer Entfernung von Klinik und Aufenthaltsort oder wegen schwerem Krankheitsverlauf. (keiner wegen Hepatitis) oder aus persönlichen Gründen die Blutentnahme betreffend. Sie waren deshalb für die statistische Auswertung nicht brauchbar.

Präoperativ aufgenommene Patienten:	434
nicht verwertbare Fälle:	172
verstorben (ohne Hepatitis):	30
verwertbare Fälle:	232

Unser Interesse galt der Frage, in welchem Umfang das Transfusionsrisiko von der Zahl der transfundierten Konserven bestimmt wird.

2. Einflüsse auf das Auftreten von Hepatitis

2.1 Hepatitis und Konservenzahl

Wie im Diagramm (Abb. Nr. I) zu erkennen, steigt die Hepatitisfrequenz mit höheren transfundierten Konservenzahlen.

Die Tendenz der Abhängigkeit zwischen Hepatitisfrequenz und Konservenzahl wird noch deutlicher, wenn man die errechneten Erwartungswerte - Werte, wie sie sich bei einer Normalverteilung ergeben mußten - mit den tatsächlich aufgetretenen Hepatitisfällen vergleicht (siehe Tab. 7). So ist z. B. bei einer Konserve der Erwartungswert für Hepatitis 3,9; die Zahl der tatsächlich eingetretenen Fälle beträgt aber 2,0.

Mit höheren Konservenzahlen wird die Differenz zwischen Erwartungswert und tatsächlich aufgetretenen Hepatitiden immer geringer. Ab 4 Konserven liegt der Erwartungswert der Normalverteilung niedriger als die tatsächlich beobachteten Fälle.

Im Chi Quadrattest bei 1% Niveau ergab sich eine Signifikanz von 36,99 bei 18 Freiheitsgraden. Diese Signifikanz erfährt eine Einschränkung durch die niedrige Fallzahl in den höheren Transfusionsgruppen (Originaltab. nach Computerausdruck).

Die Bedeutung der Konservenzahl für das Auftreten der Hepatitis wird besonders klar, wenn man die Patienten in Gruppen einteilt. Wir teilten daher die Patienten in Gruppen ein, die 1 bis 2, 3 bis 5 und über 6 Konserven erhalten hatten (siehe Tab. 6). Außer dem Einfluß der Konservenzahl auf die Hepatitisfrequenz untersuchten wir, ob Alter, Geschlecht, Grunderkrankung und Vorerkrankung der Patienten weitere Faktoren sind, die die Hepatitis beeinflussen.

Diagramm I

Hepatitisfrequenz in Abhängigkeit von der Konservenzahl

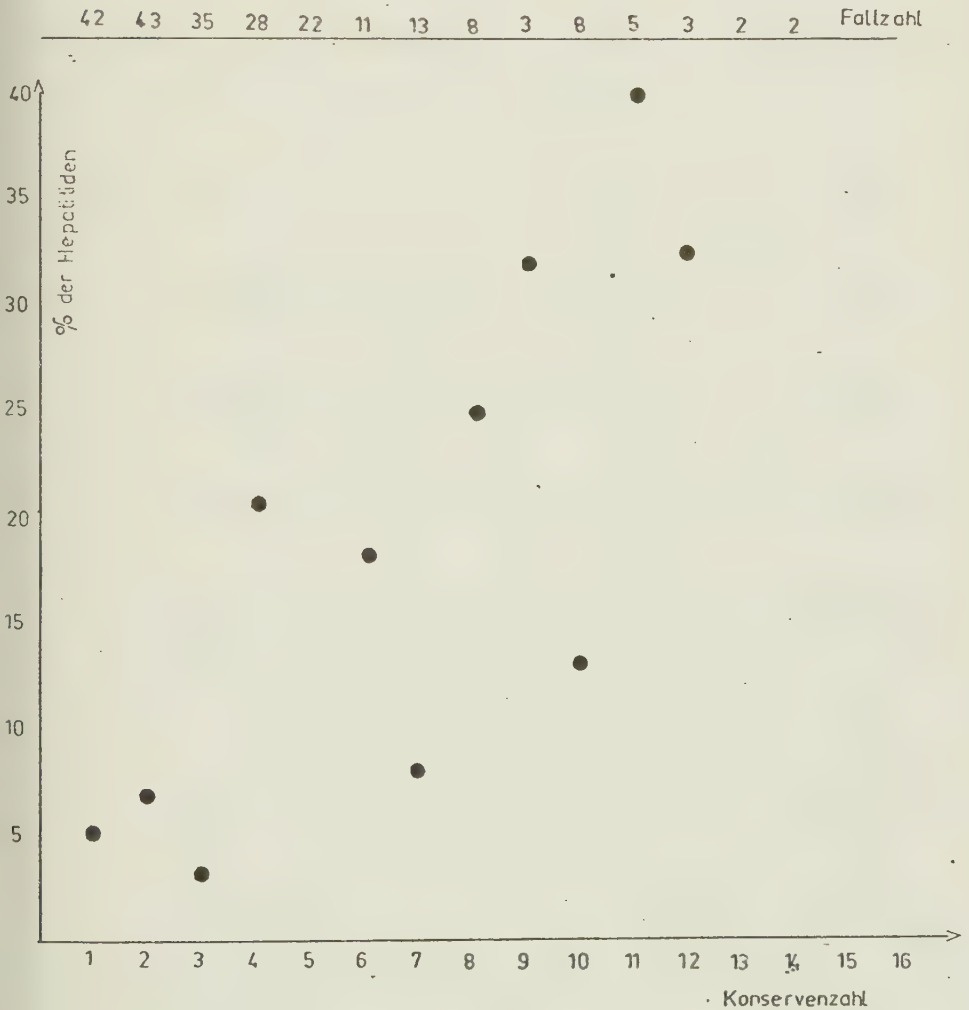


Tabelle 6

Häufigkeit der Transfusionshepatitis

Zahl der Kons.	1 - 2	3 - 5	6	Insgesamt
Fallzahlen	25	25	62	232
Hepatitis in %	6%	8%	21%	10,8%

Tabelle 7

Vergleich zwischen tatsächlich aufgetretenen und erwarteten Hepatitisfällen

Anzahl der Konserven	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Σ
erwartete Fälle	3,3	4	3,3	2,6	2	1	1,4	0,7	0,3	0,7	0,5	0,3	1,1	25
tatsächliche Fälle	3	3	1	1	-	2	1	3	1	1	2	1	2	25

Tabelle 8

Durchschnittlicher Konservenverbrauch in den Altersgruppen

Alter	Pat.zahl	Zahl d. Pat. in %	Hepatitisfälle	Kons./Pat.allg.
12-22	18	2,5	5	4,3
23-32	17	3,2	3	6,64
33-42	30	12,9	3	5,5
43-52	46	19,8	7	5,2
53-62	58	25	3	4,9
63-72	51	21,9	4	4,6
73	12	5,2	-	3,7
	232	100%	25	

Kontingenztafel über Abhängigkeit von Hepatitisserkrankung und Konservenzahl

Legende: B - Beobachtete Fälle
E = Erwartungswert
C = Chi Quadrat Anteil
P = Prozentueller Anteil

Chi-Quadrat = 36,99 (1,86) auf 1% N, Signifikant, 29 Erwartungswert = 5, Gesamtzahl der ausgezählten Patienten 269, Freiheitsgrade 18

Anzahl der Konserven	Hepatitis Ja	Hepatitis Nein	Summe
1	2 B 4,5 E 1,4 C 0,9 P	40 B 37,5 E 0,2 C 17,3 P	42 B 18,2 P
2	3 B 4,7 E 0,6 C 1,3 P	40 B 38,3 E 0,1 C 17,3 P	43 B 18,6 P
3	1 B 3,8 E 2,1 C 0,4 P	34 B 31,2 E 0,2 C 14,7 P	35 B 15,2 P
4	6 B 3,8 E 2,9 C 2,8 P	22 B 25,8 E 0,4 C 9,5 P	28 B 12,1 P
5	0 B 2,4 E 2,4 C 0 P	22 B 19,6 E 0,3 C 9,5 P	 2,5 P
6	2 B 1,2 E 0,6 C 0,9 P	9 B 9,8 E 0,1 C 3,9 P	11 B 4,8 P
7	1 B 1,4 E 0,1 C 0,4 P	12 B 11,6 E 0 C 5,2 P	13 B 5,6 P

	Hepatitis Ja	Hepatitis Fein	Summe
8	3 B 0,9 E 5,3 C 1,3 P	5 B 7,1 E 0,6 C 2,2 P	8 B 3,5 F
9	1 B 0,3 E 1,4 C 0,4 F	2 B 2,7 E 0,2 C 0,9 F	3 B 1,3 F
10	1 B 0,9 E 0 C 0,4 P	7 B 7,1 E 3 F	8 B 3,4 F
11	2 B 0,5 E 3,9 C 0,9 P	2 B 4,5 E 0,5 C 1,3 F	5 B 2,2 F
12	1 B 0,3 E 1,4 C 0,4 P	2 B 2,7 E 0,2 C 0,9 P	3 B 1,3 F
13	0,4 B 0,2 E 0,2 C 0 F	2 B 1,8 E 0,1 C 0,9 F	2 B 0,9 F
14	0 B 0,2 E 0,2 C 0 F	1 B 0,9 E 0 C 0,9 F	2 B 0,9 F
15	0 B 0,1 E 0,1 C 0 P	1 B 0,9 E 0 C 0,4 F	1 B 0,4 F
18	0 B 0,1 E 0,1 C 0 P	1 B 0,9 E 0 C 0,4 F	1 B 0,4 F
20	1 B 0,2 E 2,8 C 0,4 P	1 B 1,2 E 0,2 C 0,4 F	2 B 0,9 F

	Hepatitis Ja	Hepatitis Nein	Summe
19	0 B 0,1 E 0,1 C 0 I	1 B 0,9 B 0 C 0,4 F	1 B 0,4 P
20	1 B 0,1 E 7,5 C 0,4 P	0 B 0,9 E 0,9 C 0 P	1 B 0,4 P
21	0 B 0 E 0 C 0 F	0 B 0 E 0 C 0 F	0 B 0 F
22	0 B 0 E 0 C 0 F	1 B 1 E 0 C 0,4 F	1 B 0,4 P
Summen:	25 B 10,8 F	207 B 89,2 F	232 B 100 P

2.2 Altersverteilung

Betrachtet man die Altersgruppe unseres Patientengutes, so fällt auf, daß die Patienten zwischen 42 und 72 Jahren am häufigsten vertreten sind. Dies liegt am spezifischen Krankengut unserer Klinik. Die Häufung ergab sich zufällig und wurde von uns nicht beeinflusst. Auffällig ist, daß bei den jüngeren Jahrgängen viele Hepatitisfälle auftraten. Aufgrund der geringen Fallzahl dieser Jahrgänge läßt sich jedoch statistisch kein signifikanter Einfluß des Alters nachweisen. Wie aus der Tab. 8 ersichtlich ist, wurde in den einzelnen Altersgruppen etwa gleichviel an Konserven transfundiert. Jüngere Patienten erhielten 6,6 bis 5,5 Konserven/Pat. im Gegensatz zu älteren Patienten mit 4,6 bis 4,9 Kons./Pat. Dieser Unterschied könnte die Hepatitishäufigkeit bei den jüngeren Jahrgängen erklären.

2.3 Geschlecht

In der Geschlechtsverteilung zeigt sich, daß 2/3 unseres Patientengutes männlichen Geschlechtes waren. Im einzelnen waren es 146 Männer und 86 Frauen. Von den Männern erkrankten 19 und von den Frauen 6 an Hepatitis, d. h. 13% der Männer und 7% der Frauen waren davon betroffen. Es hatte also den Anschein, daß für Männer das Hepatitisrisiko größer ist als für Frauen. Im Chi Quadrattest ergab sich jedoch keine Signifikanz.

2.4 Grunderkrankung

Anhand unseres Prüfbogens wurde versucht zu erfahren, ob eine Abhängigkeit zwischen der Grunderkrankung und dem Auftreten der Transfusionshepatitis bestünde. Da wir unsere Patienten hauptsächlich von der allgemeinen Chirurgie bekommen hatten, liegt die Grunderkrankung meist im Magen-Darmbereich (53 Pat. bzw. 22,8% aller transfundierten Pat.) - siehe Tab. 9 - gefolgt von der

Tabelle 9

Aufteilung der Grunderkrankungen der Patienten

Grunderkrankung	Zahl d. Pat. davon Hepatitis Kons./Pat.				
Leberparenchym	1	0,4%	0	0	2
Galle, Pankreas	17	7,3%	2	11%	3,9
Infektionskrank.	0	0	0	0	0
Ca mit bek. Metast.	40	17,2%	5	12%	6,7
Ca ohne bek. Meta.	18	7,7%	0	0	3,5
Blutsystem	2	0,8%	0	0	6,5
Verdauungstrakt	55	22,8%	11	20,8%	5,4
Herz, T. Organ, Haut u. Knochen	4	1,7,2%	2	5%	4,8
Niere, Harnblase Prostata	23	9,9%	1	4,5%	4,3
Sonstiges	36	15,5%	4 *	11%	4,3
	232	100%	25	10,8%	4,6

Sonstiges: Gyn. Fälle, Struma usw.

* Grunderkrankungen der vier Hepatitisfälle: Herzschuß,
Gynäkomastie,
Dermoidcyste und
Zwerchfellruptur.

Gruppe mit Karzinomen mit oder ohne bekannte Metastasen. Von der ersten Gruppe erkrankten 11 Pat. bzw. 20,8% an Hepatitis. Die Zahl 20,8% ist die höchste Hepatitisquote unter allen Grunderkrankungen. Es entsteht daher der Eindruck, es bestünde zwischen Grunderkrankung und Hepatitis ein Zusammenhang. (63) Im Chi Quadrat-test aber zeigte sich keine Signifikanz (Chiquadrat = 8,64 bei 7 Freiheitsgraden).

Bei der Betrachtung der Tab. 9 erkennt man aber, daß diese Hepatitishäufigkeit von der Zahl der transfundierten Konserven stark beeinflußt wird. So haben Patienten mit Grunderkrankung Magen-Darm im Durchschnitt 5,4 Konserven erhalten. Patienten mit Grunderkrankung Niere, Harnblase und Prostata dagegen im Durchschnitt nur 4,3 Konserven.

2.5 Vorerkrankung

Bei den anamnestischen Erhebungen sind unter dem Gesichtspunkt der Hepatitis Alkoholbelastung, abgelaufene Lebererkrankungen und der Kontakt mit Hepatitispatienten von Bedeutung. Für den Münchener Raum ist die niedrige Zahl der Alkoholbelastung ungewöhnlich, zumal unsere Patienten zu 2/3 männlichen Geschlechts waren und Männer meist regelmäßiger Alkoholika trinken als Frauen. Die Rubrik mit Injektionen, Operationen und Schnepfer weist deshalb so hohe Patientenzahlen auf, weil ein Großteil unserer Patienten von anderen vorbehandelnden Kliniken überwiesen wurden. Im Chiquadrat-test lassen sowohl Lebererkrankung und Alkoholbelastung keine Hepatitis erkennen.

Von 29 Patienten mit Hepatitis in der Anamnese entwickelten 2 eine Hepatitis nach der Bluttransfusion. Von 13 Patienten, die in der Anamnese Lebererkrankungen

Tabelle 10

Einfluß der Vorerkrankung auf die Hepatitishäufigkeit

Vorerkrankung	Anzahl der Pat. nein fraglich ja			mit positiven Anamnesen entwickelten eine Hep.:
Hepatitis	199	4	29	2
Lebererkr. ohne Hep.	207	12	13	4
Alkohol	180	10	42	4
Anamnestiche Infektionswege	nein fraglich ja			
Transfusion von Vollblut	201	1	27	7
Kontakt mit Hepatitispers.	217	4	11	0
Injektionen	75	6	151	17
Gebrauch von Schell- fisch, Muscheln u.a.	177	22	33	3

aufwiesen, entwickelten 4 eine Hepatitis nach Transfusion und von 11 Patienten, die in der Anamnese angegeben, Kontakte mit Hepatitispatienten gehabt zu haben, entwickelte keiner eine Hepatitis (Tab. 10).

Diese Zahlen sind aufgrund der geringen Fallzahl nicht repräsentativ und lassen folglich auch keine statistische Aussagen zu. Trotzdem wäre es interessant, den Einfluß von Hepatitisvorerkrankung, Lebererkrankung und Kontakt mit Hepatitiden in einer weiteren Studie zu untersuchen.

Die statistische Auswertung unserer Studie, unter Mithilfe des Instituts für medizinische Datenverarbeitung, Statistik und Dokumentation der Universität Ulm hat also ergeben, daß Alter, Geschlecht, Grund- und Vorerkrankung keinen nachweisbaren Einfluß auf das Hepatitisrisiko haben. Es ergibt sich allein ein statistischer Beweis, daß ein Zusammenhang zwischen Hepatitis und transfundierter Konservenzahl besteht.

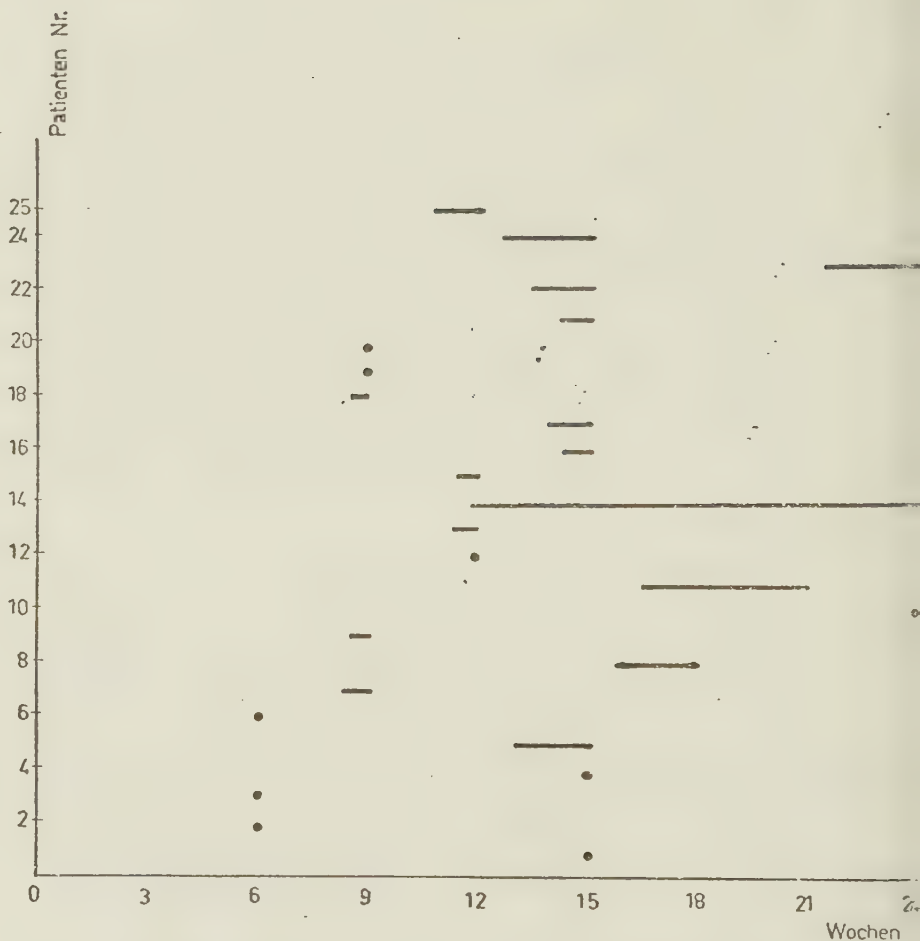
3. Nähere Betrachtung der Hepatitisfälle

3.1 Inkubationszeit

Für die exakte Bestimmung der Inkubationszeit - der Zeit von dem Tag der ersten Bluttransfusion bis zur SGPT Erhöhung - müssen zwei Parameter erfüllt werden: die Bluttransfusionen müßten an einem Tag gegeben werden und SGPT Werte müßten täglich kontrolliert werden. Da die Transfusion von Blut erfahrungsgemäß nicht an einem Tag erfolgt, können wir bei der Festlegung der Inkubationszeit daher nur Näherungswerte (Diagramm II) angeben. Wie aus Tab. 11 hervorgeht, erfolgten die Bluttransfusionen bei unseren Patienten über eine Zeitdauer von bis zu 90 Tagen. Die durchschnittliche Inkubationszeit betrug 11 Wochen. Bei den anikterischen Transfusionshepatitiden war sie im Durchschnitt länger als bei der ikterischen Form (14 Wochen).

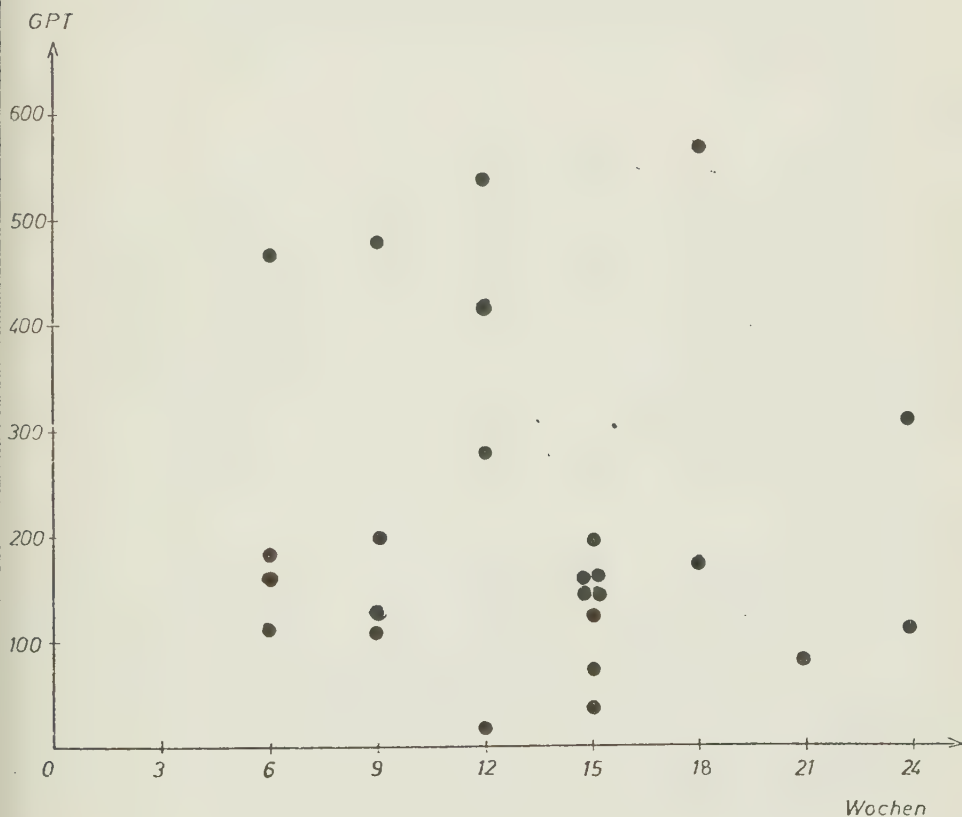
3.2 GPT Anstieg

Wir beobachteten wiederholt postoperative Erhöhungen der Gpt sowohl bei den transfundierten Patienten als auch bei den Patienten mit Transfusionshepatitis. Denn zum Austritt von Enzymen aus der Zelle und damit Transaminasenerhöhung im Blut kommt es bei jedem Untergang einer Zelle (Nekrose). So kommt es zwangsläufig nach jedem operativen Trauma zu Transaminasenerhöhung. (39) Als Ursache einer postoperativen SGPT Erhöhung durch Enzymaustritt aus der Leberzelle wird direktes Lebertrauma durch Lagerung und indirektes Lebertrauma durch Hypoxie bei Blutverlust oder Hypotonie diskutiert. So zeigte sich bei unseren Patienten in 18 Fällen eine leichte und kurzzeitige GPT Erhöhung, die aber nie die Werte einer Hepatitis erreichten. Trotzdem kam es in 3 Fällen zu GPT Erhöhungen, die mit dem Eingriff selbst nicht zu erklären waren.

Inkubationszeit der 25 Hepatitisfälle

Die Länge der Striche gibt die mögliche Inkubationszeit an, die sich aus dem Zeitraum ergibt, indem die Konserven transfundiert wurden.

*Zeitpunkt des Auftretens der GPT -
Erhöhungen bei den 25 Hepatitispatienten*



Wir überwiesen diese Patienten zur weiteren Abklärung in die erste Med. Klinik der Universität München. Eine Hepatitis konnte hier nicht diagnostiziert werden.

Im Diagramm III zeigen wir das Auftreten des Enzymanstiegs unter den 25 Hepatitisfällen. Bei den meisten Patienten wurde der Enzymanstieg während der 5. Kontrolluntersuchung (15 Wochen nach der ersten Bluttransfusion) festgestellt. Die GPT Werte bewegten sich meistens zwischen 100 und 200 I.E. (Tab. 12)

3.3 Ikterus

Von den insgesamt 25 Hepatitisfällen verliefen 20 ikterisch und 3 anikterisch. Bei weiteren 2 Patienten können wir über diesen Punkt keine Angaben machen, da nach der Diagnosestellung (zu diesem Zeitpunkt bestand kein Ikterus) die Patienten sich trotz Aufforderung unserer weiteren Beobachtung entzogen. Selbst wenn man die zwei ungeklärten Fälle unberücksichtigt läßt, ist die ikterische Verlaufsform der Hepatitis bei unseren Patienten weit stärker vertreten als die anikterische Verlaufsform.

3.4 Biopsie

Bei 17 von den 25 Hepatitiden konnte durch Leberbiopsie die Diagnose zusätzlich gesichert werden, von den restlichen 8 Patienten konnten 3 aus medizinischer Kontraindikation (anus praeter, Antikoagulationstherapie, Kriegsverletzung) nicht biopsiert werden. Die restlichen 5 Patienten verweigerten aus persönlichen Gründen die Diagnostik. (Tab. 11)

Tab. 11

Patienten mit Hepatitis

Name	Zeit - raum	Zahl d. Konserven	Alter	mögl. Inku- bationszeit	Ikterus	Biopsie
1 Wa♂	1 Tag	1	33	17 Wochen	+	+
2 Ta♂	1	2	57	8	+	verweigert
3 Eg♂	1	4	20	4	+	+
4 Fr♀	1	2	17	14	+	vom Kh verw
5 Be♂	16	6	60	14	+	+
6 Wa♂	3	4	26	unbekannt		
7 Mo♀	6	4	37	12	nein	+
8 Di♂	13	4	49	16	+	+
9 Fa♀	3	2	27	8	+	+
10 Mj♂	30	8	44	2	+	verweigert
11 Pf♂	1	1	51	20	nein	+
12 Gr♂	1	4	52	8	+	verweigert
13 Be♂	4	8	36	9	+	verweigert
14 Kä♂	3 Mon.	11	21	10	nein	+
15 Ob♂	3 Tage	10	66	12	+	nein
16 Wi♂	4	8	44	15	+	+
17 Io♂	6	6	68	14	?	+
18 Ha♂	4	9	24	6	+	+
19 De♀	1	3	19	8	+	+
20 Ki♀	1	22	47	7	+	+
21 Schm♂	4	7	47	19	+	Antikoagul.
22 No♂	11	11	72	14	+	+
23 Ni♀	8	26	60	10	+	anus Prae.
24 Li♂	16	12	68	13	unbekannt	
25 Ka♂	17	4	19	11	+	+

*in der die Konserven verabreicht wurden

Tab.12 GPT- Werte der 25 in der Studie diagnostizierter Hep.fälle

Name	Vons. zahl	1	2	3	4	5	6	7	8
1 Wa♂	1	8	6	4	5	170			
2 Fa♂	2	-	117	-	-	-			
3 Eg♂	4	2	190	-	-	-			
4 Kr♀	2	4	2	8	5	160			
5 Be♂	6	2	10	4	11	139			
6 Wa♂	4	8	460	-					
7 No♀	4	7	70	118	-	-			
8 Di♂	4	10	7	4	7	14	179		
9 Fa♀	2	10	-	200	-	-	-	ausw.Kh	
10 Pf♂	1	6	22	8	4	5	19	85	304
11 Mi♂	8	25	28	12	18	4	50	85	
12 Gr♂	4	7	8	7	270	-			
13 De♂	8	7	8	2	540	-			
14 Kä♂	10	9	7	9	7	9	12	9	103
15 Ob♂	10	9	6	9	20	-			
16 Bo♂	8	14	16	12	20	25			
17 Po♂	6	16	7	9	12	166			
18 Ha♂	9	11	179	-	-	-			
19 De♀	3	11	27	127	-	-			
20 Ki♀	22	4	12	490	-	-			
21 Schm♂	7	9	6	4	20	170			
22 No♂	11	8	5	4	5	200			
23 Ka♂	4	8	9	9	20	25	560		
24 Li♂	12	13	22	-	20	72			
25 Ni♀	26	9	7	430	-	-			

V Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mit Hilfe regelmäßiger Kontrollen die Häufigkeit des Auftretens der Serumhepatitis nach Bluttransfusionen an der Chirurgischen Universität München zu ermitteln. Von den 434 ursprünglich aufgenommenen Patienten waren nach Abschluß der Studie nur noch 232 Patienten statistisch verwertbar.

Von den 232 Patienten traten bei 25 Fällen eine Hepatitis auf. Drei von ihnen erkrankten an einer anikterischen Hepatitis. In 20 weiteren Fällen wurde eine ikterische Verlaufsform nachgewiesen. 2 Fälle bleiben unberücksichtigt. Die Gesamthepatitisrate beträgt 10,8%. Nur 12% der Hepatitiden verliefen anikterisch. Unsere Ergebnisse stimmen mit denen von Creutzfeldt (14%) (13), Mirick (10%) (51), und Hampers (17%)(33) in der Gesamthepatitisrate überein, jedoch bestehen in Bezug auf die Hepatitisform (Auftreten eines Ikterus) große Unterschiede. Bei Creutzfeldt (13) z. B. wurde bei 8 von insgesamt 24 Fällen eine ikterische Hepatitis beobachtet. Auch im Gegensatz zu den eingangs erwähnten Studien (Shimuzu 65, Mirick 51 und Hampers 33) zeigen 80% unserer Hepatitiden eine ikterische Verlaufsform.

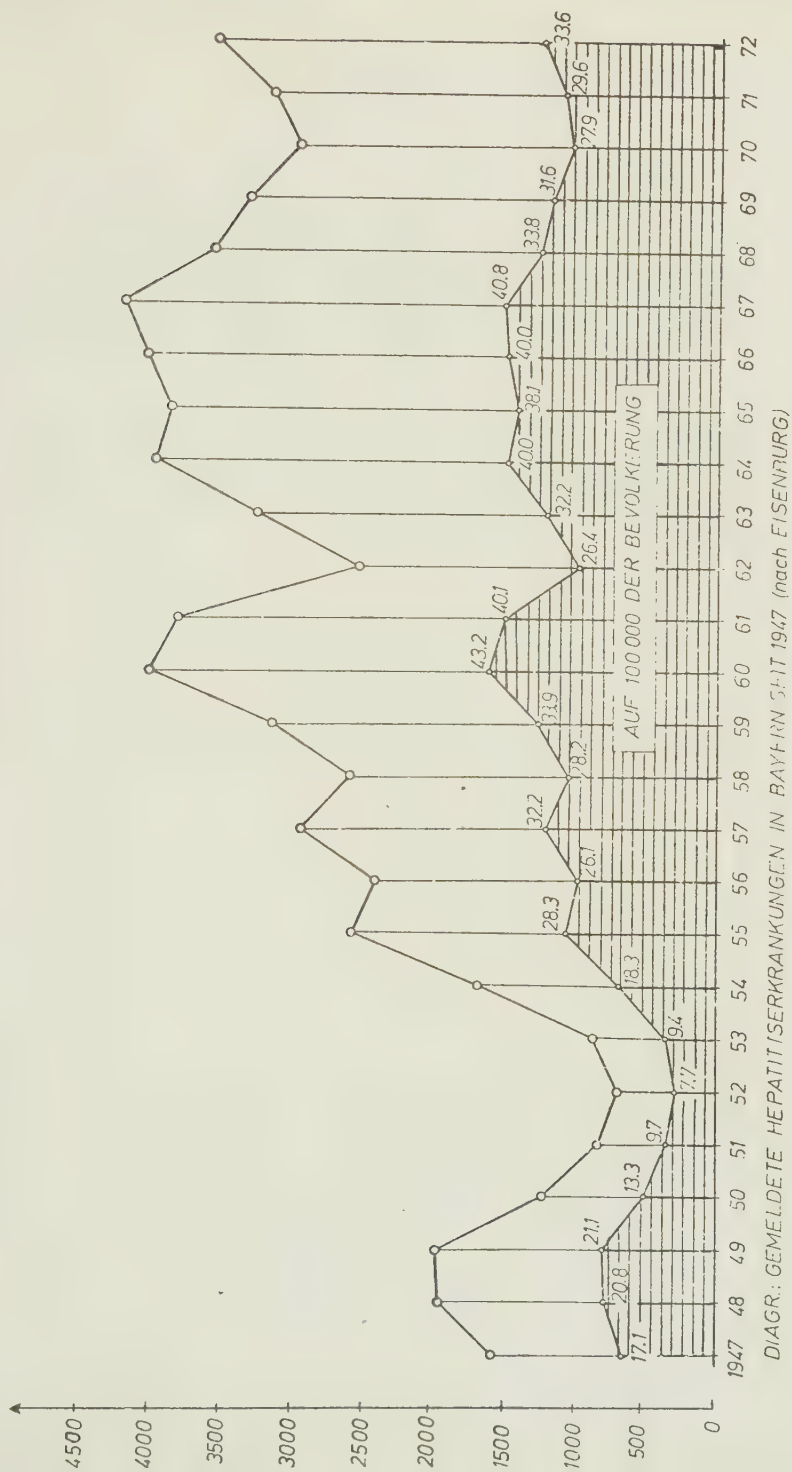
Von den Patienten mit Hepatitis konnte die Diagnose in 17 Fällen durch Biopsie erhärtet werden. Bei allen unseren Patienten mit anikterischer Hepatitis (3 Pat.) ist die Diagnose durch Biopsie gesichert worden. Die bei einem Patienten mit anikterischer Hepatitis wiederholt durchgeführten Biopsien bestätigten, daß die anikterische Verlaufsform nicht als harmlos angesehen werden kann. So konnte bei einem Patienten mit anikterischer Hepatitis während der ersten stationären Behandlung in der ersten Med. Klinik eine Verlaufskontrolle durch zwei zusätzliche Leberbiopsien durchgeführt werden.

Der 21jährige Patient hatte während der Operation bei morbus Crohn (kompliziert durch einen Retroperitonealabszess) 11 Blutkonserven erhalten. Durch die Hepatitis verspürte der Patient keinerlei Beschwerden. Erhöhte Transaminasen als Hinweis auf die Infektion wurden durch unsere Routinekontrolle gefunden. Bei der Klinikaufnahme ergaben sich folgende Laborwerte: SGOT 90 mE/ml., SGPT 112 mE/ml, Serumbilirubin 0,8 mg%, alkalische Phosphatase 76 mU/ml, Cholesterase 105%, Australia Antigen positiv, im Urin Bilirubin schwach positiv.

Die erste Biopsie (5 Wochen nach der ersten GPT Erhöhung) ergab den Befund einer nicht mehr frischen Virushepatitis. Am 22. 12. 72 war nur noch eine mäßig entzündliche Aktivität im Sinne einer abklingenden Hepatitis erkennbar, am 22. 1. 73 wurde nahezu der gleiche Befund erhoben, was einem protrahierten Verlauf entspricht.

Zu der hohen Hepatitisrate in unserer Studie müssen wir bemerken, daß die Konserven im Münchner Raum vorwiegend gegen Bezahlung entnommen wurden. Die Blutspender benötigen also das Geld. Das kann dazu führen, daß sie Lebererkrankungen oder Hepatitiden bei der Blutspende verschweigen. Auf den Zusammenhang zwischen bezahlten Blutspendern (commercial blood) und Hepatitis weist die Veröffentlichung von G. Grady 1964 eindringlich hin (24). Allen et al (3) beobachteten in Philadelphia bei Berufsspendern gehäuft chronische Hepatitiden. Diese beruhen offenbar auf chronischem Alkoholismus, verbunden mit zu häufigem Blutspenden in zu kurzen Abständen. (9, 28) Es wäre noch die Frage zu prüfen, ob die hohe Hepatitisfrequenz auf eine Hepatitisepidemie (epidemische Hepatitis) zurückzuführen ist. Wie aus Diagramm IV zu ersehen ist, bestand während der Durchführung unserer Studie in Bayern keine Hepatitisepidemie. Die Zahl der Hepatitisserkrankungen war so gar im Abnehmen begriffen.

Diagram IV



Die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen der Hepatitisfrequenz beim Empfänger und einem pathologischen GPT Spiegel beim Spender besteht, können wir nicht beantworten, da ja nur Konserven mit Transaminasen unter 18 mU/ml transfundiert wurden. Über die Auswirkung der Australia (SH) Antigen Bestimmung können wir leider keine Aussage machen, denn nur ca. 75% aller Konserven wurden auf Australia Antigen untersucht.

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß Creutzfeldt (12) bei seiner Freiburger Untersuchung ein signifikant erhöhtes Hepatitisrisiko erst bei Transfusion von Konserven mit einem GPT Spiegel über 50 I.E. erwartet.

VI Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befaßte sich mit der Häufigkeit des Auftretens einer Serumhepatitis in Abhängigkeit von den transfundierten Konserven an der Chirurgischen Universitätsklinik München.

Von den 232 Patienten mit Bluttransfusionen erkrankten 25 an einer Serumhepatitis (10,8%). Im Durchschnitt wurden dabei pro Patient 4,7 Konserven transfundiert.

Von den 25 Hepatitisfällen verliefen 20 ikterisch und 3 anikterisch. Über die 2 weiteren können keine Angaben gemacht werden.

Eine Biopsie konnte bei 17 der Hepatitiden durchgeführt werden.

Die statistischen Untersuchungen haben ergeben, daß Alter, Geschlecht, Grunderkrankung und Vorerkrankung keinen nachweisbaren Einfluß auf das Hepatitisrisiko haben. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang ergab sich nur zwischen Hepatitis und Konservenzahl.

VII Literaturverzeichnis

- 1) Ärztliche Praxis 26/2165/1974
- 2) Allen S.G., Alto Palo, Sayman W.A.:
Serumhepatitis from Transfusions of Blood
JAMA 180/1079/1962
- 3) Allen S.G., Dawson D., Sayman W.:
Blood Transfusions and Serumhepatitis
Ann. Surg. 150/ 455/1959
- 4) Arndt J.H., Frese R., Nachtwey K., Loos W.,
Kaboth U., Creutzfeldt W.:
Abnahme der Transfusionshepatitis nach Ein-
führung der Transaminasen und Australia(SF) An-
tigenbestimmung bei Blutspendern
Deutsche Med. Wochenschrift 34/1371/1971
- 5) Behrends W., Steinhardt N.:
Virushepatitis nach Bluttransfusionen
Deutsche Med. Wochenschrift 86/ 207/1961
- 6) Bergmann H.:
Neue Möglichkeiten der Vermeidung der Trans-
fusionshepatitis
Wiener Med. Wochenschrift 120/ 449/1970
- 7) Bowers G., Haesler W., Schmidt E.:
The risk of hepatitis from whole blood and
stored plasma
Surg. Gynec. Obstet. 109/ 38/1959
- 8) Bundesgesundheitsamt: BGes. Bl. 4/ 242/1961

- 9) Calvin L., Kunin M.:
Serum Hepatitis from whole blood. Incidence and
relation to source of blood.
The American Journal of the Medicine Science 237/ 293/1959
- 10) Cooper W.C., Gershon R.K., Shien Chien San,
Frost J.W.:
Anicteric Viral Hepatitis
The New England Journal of Medicine 274/ 585/1966
- 11) Creutzfeldt W., Severidt H.J., Brachmann H.,
Schmidt G., Tschaepe U.:
Untersuchung zur Prophylaxe der Transfusions-
hepatitis durch Gamma globulin
Deutsche Med. Wochenschrift 43/1905/1966
- 12) Creutzfeldt W.:
Die Transfusionshepatitis und ihre Verhütung
Der Internist 7/ 1/1966
- 13) Creutzfeldt W., Severidt H.J., Schmitt H., Gallasch E.,
Arndt H.J., Brachmann L., Schmidt G., Tschaepe U.:
Untersuchung über die Häufigkeit und Verlauf der
ikterischen und anikterischen Transfusionshepatitis
Deutsche Med. Wochenschrift 91/1813/1966
- 14) Drews J., Sachs V., Waldvogel B.:
Bemerkungen zum Problem des Australia Antigens
als ätiologischer Faktor für die Entstehung einer
Virushepatitis
Deutsche Med. Wochenschrift 96/1893/1971
- 15) Eisenburg J., Christoforis A.:
Untersuchung zum Krankheitsverlauf der akuten
Virushepatitis
Fortsetzung der Medizin 89/ 317/1971

- 16) Eisenburg J., Heisler P., Frühauf S., Greis J.,
Krumpoch B., Weinzierl M., Grunst J., Munte A., Raschl.:
Untersuchung zur Hepatitis Häufigkeit bei klinisch
gesunden Australia Antigen positiven Blutspendern
Klinische Wochenschrift 51/1143/1973
- 17) Eisenburg J.: Prophylaxe der Virushepatitis
Ärztliche Praxis 25/ 876/1973
- 18) Findlay G.M., Martin M., Mitchell J.B.:
Hepatitis after Yellow Fever Inoculation. Relation
to infective Hepatitis
The Lancet II 301/340/365/1944
- 19) Findlay G.M., Martin N.H.:
Jaundice following yellow fever immunization.
Transmissions by intranasal instillation.
The Lancet I 678/1943
- 20) Findlay G.M., Mc Callum F.O.:
Note on acute hepatitis and yellow fever Immunization
Tr. Roy. Soc. Trop. Med. Hsg. 31/ 297/1937
- 21) Gnan F., Felkl W., Wewalka F., Krassnitzky O., Pesendorfer F.:
Akute Hepatitis und Australia (SH) Antigen
Zentralblatt Gastroenterologie 9/ 152/1970
- 22) Gocke D.J., Greenberg H.B., Kavey N.B.:
Correlation of Australia Antigen with Transfusion Hepatitis
JAMA 212/ 877/1970
- 23) Gocke D.J.:
A prospective study of Posttransfusion Hepatitis
JAMA 219/1165/1972
- 24) Grady G., Thomas M.D., Chalmers C. et al.
Risk of Posttransfusion Viral Hepatitis
The New England Journal of Medicine 271/ 337/1964

- 25) Mc Graw, Strumita, Burns:
Zit. nach Heym und Dahr Einrichtung und
Arbeitsweise einer Blutbank
- 26) Götz E.:
* Schreckgespenst Hepatitis
Ärztliche Praxis 25/ 623/1973
- 27) Gros H.:
Die derzeitigen Möglichkeiten der Hepa-
titisprophylaxe
Med. Welt 23/1958/1972
- 28) Grossmann Ch.M., Saward E. W.:
Homologous Serum Jaundice Following the
Administration of Commercial Pooled Plasma
The New England Journal of Medicine 234/ 181/1946
- 29) Hässig A.: Immunglobuline und Infekt-
abwehr zur Prophylaxe und Therapie mit
menschlichen Gammaglobulinpräparaten
Wiener Med. Wochenschrift 114/ 803/1964
- 30) Hässig A., Rütte von B., Vettinger K.:
Zur Frage der Hepatitisübertragung durch
Blut- und Plasmatransfusionen
Schweizer Med. Wochenschrift 83/ 487/1953
- 31) Hässig A.:
Zur Verhütung von Krankheitsübertragung
durch die Transfusion von Blut, Plasma und Plas-
mafraktionen 16/pp 270-296 bibl.häm.
- 32) Hässig A.:
Aktuelle Probleme der Bluttransfusion
Fortschritte der Medizin 84/ 239/1966
- 33) Hampers C. L., Prager D., Senior J.R.:
Posttransfusion anicteric Hepatitis
The New England Journal of Medicine 271/ 747/1964
- 34) Hausmann H. G.:
Die Transfusionshepatitis
Der Landarzt 19/ 899/1967

- 35) Holland P. V., Rubinson R.M., Morrow A.G.,
Schmidt P. J.:
Gammaglobulin in the Prophylaxis of Hepa-
titis
JAMA 196/ 97/1966
- 36) Hoxworth P., Haesler W. E., Smith H.:
The risk of Hepatitis from Whole Blood
Surg.Gynec. Obstet. 109/ 38/1966
- 37) Huggins C.E.:
Transfusion of frozen Blood may help to
avert hepatitis
Med. Trib.Med.News. (N.Y.) 7/ 60/1966
- 38) Jakob G., Reinhard H., Kaboth U., Jakob H.
Creutzfeldt W.:
Zur Prognose der Transfusionshepatitis
Deutsche Med. Wochenschrift 96/ 686/1971
- 39) Johnstone M.:
Leberschäden bei chirurgischen Patienten
Anästhesist 13/ 286/1964
- 40) Kaboth U., Schober A., Arndt H.J., Vido I.
Selmaier H., Gallasch R., Verma P., Thomsson
R., Creutzfeldt W.:
Australia (SH) Befunde bei Leberkranken und
Blütspendern
Deutsche Med. Wochenschrift 95/2157/1970
- 41) Katz R., Rodriguez J., Ward R.:
Posttransfusion Hepatitis - Effekt of
Modified Gamma Globulin added to Blood in
vitro
The New England Journal of Medicine 285/ 925/1971
- 42) Köhler und Mitarbeiter
Zentralblatt Bakteriologie 208/ 201/1960
- 43) Kommerell B.:
Innere Med. ein kurzgef. Lehrbuch Vlg. Thieme Vlg.
Stuttgart 1970 1970

- 44) Krassnitzky O., Pesendorfer F., Wewalka F.:
Australia (SH) Antigen und Lebererkrankungen
Deutsche Med. Wochenschrift 95/ 249/1970
- 45) Krebs H.J., Scharenberg P.:
Serumhepatitis und Bluttransfusionen
Deutsche Med. Wochenschrift 84/1376/1959
- 46) Lah J., :
Kongress der europ. Ges. für Hämatologie 809/Basel 1955
- 47) Lührmann W.,:
Eine Ikterusepidemie
Berliner klinische Wochenschrift 22/ 208/1885
- 48) Lehane D., Kwantes C, M., Upward M.G.
Thomson J.R.:
Homologous Serum Jaundice
British Medical Journal II 572/1949
- 49) Madison S.: Incidence of hepatitis after use of
blood and serum transfusions
JAMA 155/1331/1954
- 50) Mc Callum F. O., Bauer D. J.:
Homologous Serum Jaundice Transmission.
Experiments with human volunteers
The Lancet 622/1944
- 51) Mirick G.S., Ward R. Mc Callum:
Modifikation of Posttransfusion Hepatitis
by Gamma Globulin
The New England Journal of Medicine 273/ 59/1959
- 52) Müller G.:
Lehrbuch Hygiene
Mensing & Co, Hamburg 1967
- 53) Pichlmayr I.:
Serumhepatitis
Pädiat. Praxis 9/ 97/1970

- 54) Prochazka und Mitarbeiter:
Serumhepatitis nach Transfusion von Blut,
Erythromasse und gemischtem Plasma
Zentralblatt Innere Med. 12/ 276/1957
- 55) Reissigl H.:
Zur Gefahr der Serumhepatitis - Übertragung durch
Bluttransfusionen
Zentralblatt für Chirurgie 81/ 233/1956
- 56) Sanwald R., Ritz E. Rapp W., Andrassy K.,
Kommereil O.:
SH Antigen bei Dauerdialysepatienten
Deutsche Med. Wochenschrift 95/ 253/1970
- 57) Sanwald R., Sauerbruch T.:
Australia (SH) Antigen bei Blutspendern
und Empfängern
Deutsche Med. Wochenschrift 95/2153/1970
- 58) Schettler G.:
Behandlung der Hepatitis in der Praxis
Therapiewoche 1. 8. 1970
- 59) Schmidt M.:
Lehrbuch der Inneren Med.
Thieme Verlag, Stuttgart 1970
- 60) Schmitt H., Matthes M., Lengsfeld Chr.:
Erfahrungen mit den Transaminasenbestimmungen
bei Blutspendern zum Ausschluß der anikterischen
Hepatitis
Bibl.hämat.vol,16.pp 207/305/ 1963
- 61) Schneider P., Schoppe W.D, Kindle U.:
Zur klinischen Wertigkeit des Australia
(SH) Antigennachweises
Med. Welt 24/ 377/1971
- 62) Schneider W., Fröhlich Ch., Fiedler H.:
Derzeitiger Stand der Prophylaxe der
Transfusionshepatitis
Deutsche Med. Wochenschrift 96/ 377/1971

- 63) Schrecker K. Th., Leber R.:
Das Problem der Transfusionshepatitis bei
verschiedenen Operationen
Med. Welt 22/ 999/1971
- 64) Schrickner K.Th., Ryba W.:
Ikterische und anikterische Transfusionshepa-
titis
Med. Fortschritte 88/1371/1970
- 65) Shimuzu Y., Kitamoto O.:
The Incidence of Viral Hepatitis after Blood
Transfusions
Gastroenterology 44/ 740/1963
- 66) Spielmann W.: Transfusionskunde
Thieme Verlag Stuttgart 1967
- 67) Spurling N., Shone J., Vayhan J.:
The Incidence, Incubation Period and Sympto-
matology of homologous Serum Jaundice
Brit. Med. Journal II 409/1946
- 68) Stampfli K.:
Klinik und Laboratorium
Posttransfusionelle Hepatitiden mit letalem
Verlauf
Schweizer Med. Wochenschrift 97/1487/1967
- 69) Orig. Tischer
Zentralblatt Bakt. Orig. 206/ 21/1968
- 70) Tullis L., Hinman, Sproul T., Nickerson R.:
Incidence of Posttransfusion Hepatitis in
Previously Frozen Blood
JAMA 214/ 719/1970
- 71) Viets C. H. , Zöckler H.:
Die Bestimmung der Serumtransaminasen bei
Blutspendern als Suchreaktion nach Hepatitis
Bibl. hämat.vol. 16 pp 306-310/1963

72) Wahls E. et al.

Untersuchung über die Häufigkeit der Trans-
fusionshepatitis unter besonderer Berücksichtigung
postoperativer Enzymerhöhungen

Der Anästhesist

21/ 12/1972

73) Zöckler H.:

Das Bluttransfusionswesen heute
Zeitschrift für praktische Anästhesie
und Wiederbelebung

5/225/1970

An dieser Stelle danke ich herzlich allen
Mitarbeitern des Instituts, besonders Fräulein von Hagen und Fräulein Ramp für ihre
Mithilfe bei den Untersuchungen.

Für wertvolle Hinweise und freundliche
Beratung gilt Herrn Dr. E. Götz mein besonderer Dank.

Lebenslauf

Ich, Helmut Thoma, bin am 5.1.1948 in Großmehring/Ingolstadt als Sohn des Arztes Dr. Martin Thoma und seiner Ehefrau Anneliese, geb. Rossmüller geboren.

Vom September 1954 bis Juli 1958 besuchte ich die Volksschule Großmehring, von 1958 bis 1967 das Humanistische Gymnasium Ingolstadt. Seit November 1967 studierte ich an der Ludwig Maximilian Universität München, wo ich 1973 das medizinische Staatsexamen ablegte.

